

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE **375** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon GIREAUX

Né le 27 Janvier 1907, à Feschés-le-Châtel (Doubs)

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS RÉNAUX
AU COURS DU
TRAITEMENT AURIQUE

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD ST-GERMAIN, 93

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon GIREAUX

Né le 27 Janvier 1907, à Feschés-le-Châtel (Doubs)

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS RÉNAUX
AU COURS DU
TRAITEMENT AURIQUE

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD ST-GERMAIN, 93

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOÛL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT, agrégé.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND-MÈRE
(In Memoriam)

A MA MÈRE

*A qui je dois tout.
Respectueux témoignage
de ma tendresse filiale.*

A MON PÈRE

LE DOCTEUR PAUL GIREAUX

*Dont l'exemple et le
dévouement furent pour
moi le premier et le
meilleur enseignement.*

A MES SŒURS

MADELEINE GIREAUX

Pharmacien de la Faculté de Paris

SUZANNE, GABRIELLE ET JACQUELINE GIREAUX

A MES FRÈRES

LE DOCTEUR RAYMOND GIREAUX

ET CHARLES GIREAUX

A M. LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Croix de Guerre

M. A. M.

*Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre
respectueuse reconnais-
sance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR CARNOT

Médecin de l'Hôtel-Dieu

M. LE PROFESSEUR P. DELBET

Chirurgien honoraire de l'Hôpital Cochin

M. LE DOCTEUR CATHALA

Accoucheur de l'Hôpital Saint-Louis

Externat

M. LE DOCTEUR BRECHOT

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

M. LE DOCTEUR MAURICE DEBRAY

(Cochin)

*Dont les conseils nous
furent si précieux : té-
moignage de profonde
reconnaissance.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. AUBERTIN.

(Pitié)

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE PHARMACIE

I

INTRODUCTION

Depuis l'introduction des sels d'or dans la thérapeutique anti-tuberculeuse on a discuté, à de multiples reprises, l'efficacité de ce traitement et le mécanisme de son action dans la lutte contre le bacille de Koch. Mais parallèlement aux résultats plus ou moins satisfaisants de cette thérapeutique de nombreux accidents furent signalés au cours de l'administration des sels d'or. C'est pour avoir observé de façon fréquente au cours de nos études médicales des accidents rénaux survenant au cours de la chrysothérapie, — soit sous forme d'albuminurie simple, soit sous forme de véritable néphrite aiguë — que nous voudrions consacrer cette thèse à leur étude.

Si les manifestations cliniques de ces accidents peuvent varier à l'infini et si leur étude est d'un intérêt relativement médiocre, deux points ont une importance capitale et doivent être précisés :

1^o Quel est le mécanisme de ces accidents, comment l'or arrive-t-il à toucher les reins ?

2^o Quelles sont les conséquences thérapeutiques qui en découlent, peut-on éviter ces accidents, comment faut-il les traiter, constituent-ils une contre-indication formelle à la poursuite ultérieure du traitement aurique ?

Ce sont autant de problèmes que nous nous proposons d'aborder dans notre thèse.

II

INTERPRÉTATION DES ACCIDENTS RÉNAUX SURVENANT AU COURS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-SYPHILITIQUE

Comme le mercure et le bismuth, l'or fait partie de la classe des métaux lourds et il semble *a priori* que les néphrites auriques peuvent être superposées aux néphrites survenant au cours d'un traitement spécifique.

Aussi, croyons-nous utile, avant d'entreprendre l'étude des accidents rénaux de la chrysothérapie, de rappeler brièvement les notions existantes sur les néphrites médicamenteuses.

En dehors de la grande néphrite aiguë mercurielle classique, on peut dire que les néphrites médicamenteuses sont connues depuis peu, car elles datent en effet depuis l'introduction de l'arsenic dans la thérapeutique anti-syphilitique. Puis, avec l'apparition du bismuth, de nouveaux accidents rénaux furent signalés si bien qu'il existe actuellement toute une classe de néphrites médicamenteuses dont le mécanisme fut diversement interprété.

Naturellement, la première idée qui vint à l'esprit fut celle de l'origine toxique des accidents. Ainsi une néphrite aiguë survenant à la suite d'une seule injection de bismuth ou de 0 gr. 15 de novar était une véritable « néphrite toxique » en tous points comparable à la grande néphrite mercurielle. Ainsi on donnait au terme « intoxication » un sens très large, considérant seulement la toxicité possible du produit sans envisager la dose à laquelle il pouvait réellement devenir nocif. Bien vite on s'aperçut de l'erreur et on essaya alors d'expliquer autrement le mécanisme des néphrites chimiothérapiques. On ne pouvait, en effet, admettre que l'arsenic qui, expérimentalement, est toxique à des doses dix fois supérieures aux doses thérapeutiques, puisse par une simple injection de 0 gr. 15 déterminer une véritable néphrite toxique : que le mercure à la dose de 0 gr. 01 était capable de déterminer des accidents analogues aux grands accidents obtenus par des doses réellement toxiques (0 gr. 20, 0 gr. 40) ; que le bismuth pouvait être toxique aux doses thérapeutiques alors qu'expérimentalement il fallait des doses dix fois plus fortes.

D'autres explications furent alors proposées pour éclairer la pathogénie des néphrites de la chimiothérapie. Nous retiendrons surtout :

— Le biotropisme de MILLIAN.

— L'intolérance de TZANCK.

A) LE BIOTROPISME semble certes très séduisant pour expliquer un certain nombre d'accidents de la

chimiothérapie. Il invoque comme facteur étiologique de ces accidents, le réveil par la substance chimique, d'un microbisme latent, préexistant dans l'organisme. Ainsi, les accidents « biotropiques » s'opposent aux accidents toxiques ; ils réalisent une véritable maladie infectieuse avec sa date d'incubation, son allure clinique, son épidémicité, etc. *Point capital : puisqu'il s'agit d'une maladie déterminée par une exaltation passagère de la virulence de certains germes, il n'y a aucunement lieu d'interrompre le traitement chimique.*

On peut très bien comprendre cette théorie pour certains accidents, notamment les accidents cutanés, hépatiques, etc.

Elle semble moins évidente pour les accidents rénaux et pour la majorité des auteurs la fragilité rénale a toujours constitué un obstacle à la poursuite d'un traitement spécifique.

Nous verrons ultérieurement la distinction qu'il convient de faire entre les néphrites syphilitiques et les néphrites médicamenteuses.

Enfin rappelons que pour MILIAN, il existe deux conceptions pathogéniques du biotropisme :

a) *Le biotropisme direct* qui peut s'appliquer aux accidents où le germe exalté est le virus de l'affection qu'on traite ;

b) *Le biotropisme indirect* concerne les cas où le microbe exalté est un germe différent de l'agent de l'affection qu'on traite.

Ainsi, au cours d'un traitement spécifique, toutes

les néphrites seraient biotropiques, certaines dues au tréponème, d'autres dues à un germe banal, réveillé par le traitement.

B) L'INTOLÉRANCE constitue pour TZANCK l'explication de la majorité des accidents de la chimiothérapie. Non pas « l'intolérance » dans un sens très général ainsi que ce terme est souvent utilisé, mais « intolérance » prise à la fois comme terme pathogénique et comme indication formelle à l'arrêt du traitement ; « intolérance » qui répond à de nombreux critères biologiques qui l'opposent à l'intoxication.

Caractères généraux opposant intolérance à intoxication

1. L'agent nocif n'est pas forcément un toxique, et même si c'est un toxique des accidents les plus graves peuvent survenir pour des doses minimales.

2. La dose nocive est individuelle et imprévisible.

3. Il n'y a aucune spécificité clinique et des tableaux analogues peuvent être réalisés par des substances les plus diverses. Inversement, la même substance peut donner, selon les sujets, des manifestations cliniques différentes.

4. Apparition brusque, évolution par crises.

Ainsi pour TZANCK l'intolérance s'oppose à l'intoxication ; en effet « l'intoxication porte l'empreinte de la cause, l'intolérance porte l'empreinte du sujet ».

Point capital : des accidents d'intolérance contre-

indiquent de façon formelle la poursuite ultérieure du traitement.

Les accidents d'intolérance rénale

L'albuminurie signalée par WIDAL au cours du choc anaphylactique fut la première notion prouvant qu'il pouvait chez certains sujets exister une sensibilité rénale particulière, de même que l'urticaire exprimait une sensibilité cutanée. Avec l'introduction de la chimiothérapie anti-syphilitique, les observations de néphrites d'intolérance se multiplièrent.

Un problème angoissant se posa alors : si les substances chimiques étaient capables à des doses minimes de déterminer des accidents rénaux graves, comment traiter les malades dont les reins sont fragiles, et notamment comment traiter sans danger la néphrite syphilitique ? Les faits d'observation clinique donnaient souvent des résultats paradoxaux : souvent le traitement mené avec une prudence extrême provoquait une néphrite grave, d'autres fois des malades ayant des œdèmes et de l'albuminurie toléraient parfaitement un traitement intensif.

C'est TZANCK et ses élèves, M^{lle} JAMMET et Al. NÉGRÉANU, puis LE TENSORER, dans sa thèse, qui ont montré qu'il y avait lieu de distinguer chez les syphilitiques secondaires en cours de traitement deux ordres de néphrites :

1. La néphrite syphilitique due au tréponème, entièrement superposable aux accidents cutanés de

la syphilis secondaire. Cette néphrite peut guérir spontanément et peut supporter les médications antisypilitiques les plus énergiques.

2. La néphrite d'intolérance médicamenteuse qui, elle, était aggravée par la poursuite du traitement et indiquait de façon formelle l'arrêt de celui-ci.

Tels sont les faits « d'intolérance rénale » au cours de la chimiothérapie. Ces néphrites d'intolérance ont un certain nombre de caractères qui leur sont propres et qu'il nous semble utile de rappeler car nous les retrouverons dans l'étude des néphrites auriques.

Caractères propres aux intolérances rénales

Au point de vue évolutif les néphrites d'intolérance se distinguent des autres accidents dits d'intolérance. En effet, si souvent elles guérissent de façon complète et définitive, les cas ne sont pas rares où elles laissent derrière elles des séquelles ou même aboutissent à la mort. En effet « si le processus réactionnel au niveau du rein peut être assimilé à celui qui se passe au niveau des autres organes, on comprend qu'un même symptôme aura une signification toute différente s'il siège à la peau ou s'il traduit l'atteinte rénale ».

Ainsi donc les néphrites d'intolérance peuvent guérir, elles peuvent tuer, elles peuvent laisser derrière elles une véritable néphrite subaiguë.

*
* *

Il nous a semblé utile, avant d'entreprendre l'étude des accidents rénaux au cours de la chrysothérapie, de revoir les diverses interprétations données à ces accidents au cours de la chimiothérapie anti-syphilitique. Pour nous résumer :

— L'intoxication médicamenteuse semble exceptionnelle.

— Le biotropisme et l'intolérance expliquent au point de vue pathogénique la majorité des accidents.

— La néphrite d'intolérance correspond à des critères établis et nous en retiendrons surtout deux qui ont une importance primordiale :

- a) Son apparition pour des doses minimales ;
- b) Sa coexistence fréquente avec d'autres accidents d'intolérance.

III

PEUT-ON SUPERPOSER LES NÉPHRITES AU- RIQUES AUX NÉPHRITES DE LA CHIMIOTHÉ- RAPIE ANTI-SYPHILITIQUE ?

Deux facteurs d'importance primordiale doivent être discutés :

1. Le médicament.
2. Le terrain auquel ce médicament s'adresse.

A) L'OR, métal lourd, de la même classe que le mercure et le bismuth, semble *a priori* pouvoir être supporté au même titre que ceux-ci, à des doses petites, éloignées de la dose toxique. Nous verrons ultérieurement que l'étude toxicologique de l'or, bien que ne donnant pas des chiffres absolus, permet tout de même d'établir le niveau auquel il devient réellement toxique.

B) LE TERRAIN AUQUEL LE MÉDICAMENT S'ADRESSE diffère par contre assez du terrain des sujets traités par le mercure, le bismuth ou l'arsenic. En effet, les syphilitiques traités par une chimiothérapie énergique sont le plus souvent des sujets jeunes, au début

de leur syphilis et qui ont des reins solides, d'après la statistique même de SÉZARY et LENÈGRE « le traitement d'attaque de la syphilis ne doit pas être arrêté dans la posologie par crainte d'une complication rénale ».

Par contre, l'aurothérapie, s'adresse à des tuberculeux qui ont presque toujours un très mauvais état général : sujets à bacillose bilatérale, sujets à pyo-pneumothorax, etc. Or, il faut remarquer que chez de tels malades :

— Il n'est pas rare de trouver une véritable néphrite tuberculeuse.

— Il est fréquent de trouver une amylose rénale, souvent latente et sans manifestations cliniques. Ainsi donc le terrain auquel s'adresse le traitement par l'or n'est pas tout à fait comparable à celui qui reçoit la médication anti-syphilitique, ceci explique en partie les discussions qu'ont suscitées les diverses observations de néphrite aurique qui ont été publiées et que nous avons revu pour notre thèse. Aussi dans l'étude que nous nous proposons de faire, devons-nous étudier à propos de chaque cas :

— S'il existait des lésions rénales antérieures, et notamment s'il n'y avait pas déjà un début d'amylose.

— Quelle est la part qui revient au médicament dans l'étiologie de ces « néphrites auriques » ?

Enfin nous poserons un dernier problème :

— La néphrite tuberculeuse constitue-t-elle ou non une contre-indication à la chrysothérapie ?

Pour nous résumer nous pouvons dire que les néphrites auriques peuvent être superposées aux néphrites bismuthique, arsénicale, mercurielle, à condition d'éliminer toute lésion rénale préexistant au traitement par l'or.

IV

MÉCANISME DES NÉPHRITES AURIQUES

Le mécanisme des néphrites auriques, ainsi que celui de tous les accidents de la chrysothérapie a été diversement interprété.

1^o La première théorie formulée fut celle de MOLGAARD et KNUD FABER : la libération par les sels d'or des toxines incluses dans la carapace du bacille de Koch, mais cette hypothèse se heurte au fait que des accidents analogues peuvent se voir au cours de la chrysothérapie appliquée en dehors de la tuberculose.

2^o La théorie toxique fut ensuite invoquée. Elle semble expliquer un certain nombre de cas. Nous y reviendrons en étudiant la toxicologie de l'or.

3^o Le choc anaphylactique a été incriminé par FELDT. Mais comme l'a fait remarquer PASTEUR-V. RADOT l'anaphylaxie est un phénomène très bien défini nécessitant : une injection préparante, un temps d'incubation, une injection déchaînante. Aussi ne peut-elle expliquer qu'un très petit nombre d'accidents auriques.

4° On a également invoqué le blocage du système réticulo-endothélial.

5° Comme pour les autres accidents de la chimiothérapie deux hypothèses surtout méritent d'être retenues : le biotropisme et l'intolérance médicamenteuse.

Nous nous proposons de ces cinq hypothèses d'analyser surtout :

- L'intoxication aurique pour voir si les accidents rénaux peuvent lui être imputés ;
- La théorie du biotropisme ;
- L'intolérance rénale à l'or.

V

TOXICOLOGIE DE L'OR

Y a-t-il vraiment une néphrite aurique d'ordre tonique ?

L'étude expérimentale des néphrites auriques a été faite en France par PASTEUR-VALÉRY-RADOT, GILBRIN et M^{lle} GAUTHIER-VILLARS.

Nous résumerons d'abord leurs expériences pratiquées sur des lapins.

« On a expérimenté sur 38 lapins pesant entre 2 kilogs et 2 kg. 800 et qui ont été sacrifiés ou sont mort spontanément au bout d'un temps variable, vingt minutes à 352 jours. »

35 lapins ont reçu des injections intra-veineuses de crisalbine à des doses variant entre 0 gr. 03 et 0 gr. 30. Trois lapins ont reçu des injections intra-musculaires d'allochrysine aux doses de 0 gr. 10 et 0 gr. 20. La technique employée pour déceler l'or dans les tissus a été la réduction par le chlorure stanneux, qui met en évidence des granulations auriques noires, très typiques. Les résultats obtenus ont été les suivants :

« Chez les lapins qui ont été tués moins de 24 heures après une seule injection de 0 gr. 25 de crisalbine

les granulations sont de petites tailles, punctiformes, parfois seulement visibles à l'immersion.

« Lorsque plusieurs injections ont été faites, la dernière datant de plus de 24 heures, les particules métalliques sont plus volumineuses, parfois confluentes et de dimensions variées. Elles sont dans l'intérieur des cellules des tubes contournés, masquant quelquefois complètement le corps cellulaire.

« Si le lapin a reçu plusieurs injections, la dernière de 0 gr. 25 datant de moins de 24 heures, avant que l'animal ait été sacrifié, on constate en plus des grosses particules métalliques intra-cellulaires un liseré de fines granulations sur la membrane basale, témoin de la dernière injection.

« La lumière des tubes contient fréquemment des particules métalliques constituant des sortes de cylindres, de coloration noire.

En somme : aux doses récentes répondent des granulations sur la membrane basale ; aux doses plus anciennes correspondent l'imprégnation des cellules bordantes des mêmes tubes et les cylindres auriques. Enfin on n'a jamais constaté le passage de l'or dans la paroi des tubes excréteurs et dans les glomérules.

« Pendant la vie de l'animal on a observé de l'oligurie, de l'albuminurie, de la cylindrurie et une azotémie parfois élevée. »

De cette très intéressante étude sur la néphrite aurique expérimentale nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1^o Les plus petites lésions qu'on a trouvé corres-

pondent à une injection de 0 gr. 25 de crisalbine chez un lapin pesant 2 kg. 800. Pour un individu de 56 kilogs il faudrait donc une dose de 5 grammes.

2^o Les lésions qu'on trouve au niveau des reins sont proportionnelles aux quantités injectées ; la localisation, la dimension, et le nombre des granulations sont en rapport étroit avec la dose injectée.

3^o Les cylindres auriques sont d'autant plus nombreux, que la dose injectée est plus grande.

Dés expériences analogues à celles de PASTEUR-VALÉRY-RADOT furent pratiquées sur un grand lot de lapin par PICON, à propos de quelques sels complexes thioaureux. Elles arrivent à la conclusion que le rein et le foie constituent les organes d'élection sur lesquels se fixent les sels d'or. Chez des lapins pesant entre 2 et 3 kilogs et qui ont reçu en moyenne 10 fois 0 mgr. 22 ou 10 fois 0 mgr. 33 d'aurothiosulfate de calcium dans l'espace d'un mois, on trouva dans leurs reins des quantités d'or variant entre 55-100 milligrammes.

Il semble donc qu'il existe une véritable néphrite aurique toxique. En clinique on la trouve cependant assez rarement car elle nécessite de très grosses doses qui ne sont pratiquement pas atteintes en thérapeutique. C'est un accident très grave qui le plus souvent amène la mort.

Cette néphrite aurique toxique peut, en tous points, être superposée à une néphrite mercurielle toxique.

Enfin, un très récent article de P. BOURGEOIS vient confirmer une fois de plus cette manière de voir. D'après une étude très intéressante faite au sanatorium de Brévannes il semble que les accidents toxiques sont exceptionnels avec les doses thérapeutiques utilisées actuellement.

En fouillant la littérature médicale on constate que des néphrites véritablement toxiques, survenues après des doses massives d'or sont extrêmement rares, vu que ces doses ne sont presque jamais atteintes dans la chrysothérapie.

Cependant nous voudrions signaler :

a) L'observation d'un malade de JANSSEN qui avait reçu en 4 jours une dose totale de 3 grammes d'hypo-sulfite d'or et qui est mort de néphrite albuminurique, cylindrurique et azotémique.

b) L'observation d'un malade de MOLLARD ayant reçu en 6 injections 1 gr. 20 de sanocrysine, à la suite desquelles il vit apparaître une albuminurie considérable et des accidents d'urémie à forme gastro-intestinale. Le malade guérit cependant au bout de 15 jours.

c) L'observation de LEMIERRE, d'une malade ayant reçu dans l'espace de cinq semaines, 6 injections de 0 gr. 40 et qui bien que présentant déjà quelques accidents, reçoit une 7^e injection de 0 gr. 75. La malade est morte, neuf jours plus tard, dans un tableau d'hyperpyrexie, d'albuminurie et d'azotémie.

^{}
* *

Dans ces cas il s'agit certainement de néphrite aurique d'ordre toxique ; la dose massive de sel d'or reçue suffit pour envisager cette hypothèse comme valable.

VI

ROLE DU BIOTROPISME DANS LES NÉPHRITES AURIQUES

Nous avons étudié à propos des néphrites de la chimiothérapie la théorie du biotropisme. C'est, rappelons-le, le réveil par la substance chimique d'un microbisme latent ; biotropisme qui pourrait être direct (exaltation du virus de la maladie qu'on traite) ou indirect (exaltation d'un germe banal, indifférent de celui de la maladie qu'on traite).

Voyons si cette hypothèse peut être appliquée aux néphrites auriques.

1. Le biotropisme direct serait donc le réveil des BK localisés au niveau du rein. Cette théorie qui est très séduisante entraîne néanmoins une première question : comment distinguer une néphrite biotrope due au BK réveillé par l'or, d'une néphrite tuberculeuse antérieure au traitement aurique ? Car on peut très bien admettre qu'une néphrite tuberculeuse latente ne se soit manifestée cliniquement que lors du commencement d'un traitement aurique. Alors — est-ce une néphrite tuberculeuse ou biotro-

pique — autrement dit faut-il continuer ou arrêter le traitement ?

Nous croyons utile de citer à ce propos une observation de néphrite tuberculeuse, très améliorée par le traitement aurique. Comme conclusion de cette observation nous dirons que cette distinction entre la néphrite tuberculeuse et la néphrite biotropique semble de moindre importance, qu'un traitement prudent précédé d'une exploration complète de la fonction rénale peut parfois amener des grosses améliorations.

OBSERVATION 4

WEILL-HALLÉ et MECKLENBOURG.

Quelques observations d'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire de l'enfant.

Malade atteint de néphrite tuberculeuse combinée avec une tuberculose fibreuse du lobe supérieur droit. BK = +. Le malade présente une albuminurie à 6 grammes avec hématurie et colibacillurie. Le malade reçoit un total de 2 gr. 2 de myoral, les dernières 5 injections étant faites par voie sous-cutanée. Après le traitement il ne subsiste dans les urines que des traces d'albumine, quelques globules rouges et blancs et des colibacilles. La radio montre une limitation nette du foyer pulmonaire.

Les auteurs insistent sur le fait que le traitement aurique a pu être institué, bien qu'il s'agissât d'une néphrite, pour deux raisons : il n'y avait aucun trouble de l'élimination et la TA était normale.

2. Le biotropisme indirect invoquerait ainsi la nature infectieuse de certaines néphrites auriques, qui alors

seraient dues à des germes banaux. Cette explication, certes valable pour de nombreux accidents cutanés ou hépatiques de la chrysothérapie, ne semble pas pouvoir être appliquée aux accidents rénaux. Car comme nous le verrons dans le chapitre suivant, les néphrites auriques toutes constituent une barrière à la poursuite de l'or alors que les néphrites biotropiques permettraient de le continuer.

VII

L'INTOLÉRANCE RÉNALE AUX SELS D'OR

Nous avons exposé à propos des néphrites de la chimiothérapie anti-syphilitique les caractères généraux des intolérances et les caractères propres aux intolérances rénales.

Cette théorie semble expliquer un très grand nombre de néphrites auriques. En effet, dans les observations suivantes que nous avons recueilli dans la littérature on peut remarquer que :

— La plupart des accidents sont survenus pour des petites doses « infra-toxiques ».

— Souvent ces accidents sont survenus chez des malades ayant un terrain anaphylactique spécial : ayant déjà présenté de l'urticaire, de l'eczéma, etc., manifestations de l'intolérance cutanée.

Nous pourrions ajouter que ces malades présentent souvent une susceptibilité à l'or, non seulement rénale, mais générale. Ce sont des malades qui peuvent faire d'autres accidents tels que bronchites, accidents sanguins, articulaires, etc. Ils ont souvent une intra-dermoréaction à l'or positive. (GOUGEROT).

Quant aux types évolutifs de ces néphrites — con-

trairement aux autres accidents d'intolérance — elles peuvent revêtir une allure particulièrement grave et aboutir à la mort ; même si elles guérissent elles peuvent laisser derrière elles une véritable néphrite subaiguë.

Leur type clinique est variable et de peu d'intérêt. Elles peuvent réaliser une forme œdémateuse, une forme azotémique, une forme d'urémie nerveuse et même un type d'amylose.

Nous étudierons dans un chapitre à part l'albuminurie simple survenant au cours du traitement aurique, qui, elle, semble avoir une signification toute différente.

OBSERVATION I

Pierre BOURGEOIS, Jean COURTOIS, Mme PORCHER,
J. Ch. GIRAUD.

Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la chrysothérapie.

Il s'agit d'une malade atteinte de bacillose fibreuse unilatérale avec très bon état général. Après vérification de l'absence d'albumine dans les urines on décide de commencer un traitement aurique.

(A noter que la malade avait déjà reçu des sels d'or à la suite desquels elle fit une éruption érythémato-vésiculeuse, non prurigineuse).

On commence par une injection de 0 gr. 05 de crisalbine et dans l'espace de 28 jours la malade reçut 0 gr. 80 de crisalbine à raison d'une injection par semaine.

L'examen des urines, avant chaque injection, avait montré l'absence d'albumine.

Un mois après le début du traitement, alors que la malade avait déjà reçu 0 gr. 80 de crisalbine, l'examen des urines montra une forte albuminurie (60 grammes par litre).

Dans les dix jours suivants, on vit se constituer une néphropathie avec douleurs lombaires, céphalée, forte albuminurie, peu d'œdème et une seule fois cylindrurie. L'urée sanguine était autour de 1 gramme. On n'a jamais trouvé des corpuscules biréfringents dans les urines.

On met la malade au régime déchloruré et on assiste à une amélioration lente, mais nette, avec diminution progressive de l'albuminurie.

Trois mois après le début de l'affection l'ingestion d'une dose massive d'albuminoïdes ne détermina pas d'albuminurie, mais à deux reprises l'épreuve du rouge congo se montra nettement positive.

Les auteurs concluent :

1. Qu'il s'agit certainement d'une néphrite aurique.

2. Que cette néphrite aurique ne peut relever du biotropisme car il s'agissait d'une malade n'ayant absolument aucune lésion rénale antérieure.

3. Qu'il ne peut également pas s'agir de néphrite toxique, la dose totale du médicament étant très faible et les injections étant espacées d'une semaine.

4. Qu'il s'agit très probablement de néphrite d'intolérance chez une malade « polyintolérante » ayant présenté à plusieurs reprises des accidents tels que urticaire, etc., etc.

Etude critique.

Cette observation représente le type même de la néphrite d'intolérance.

— Elle est survenue pour des doses qui, en aucun cas, ne pourraient être qualifiées de toxiques.

— Elle est apparue sur un terrain nettement « anaphylactique ».

— Elle a réalisé un type banal de néphrite albuminurique.

— Elle a guéri complètement sans laisser de traces.

OBSERVATION 2

Obs. de COSTE, GAUTHIER-VILLARS et B. KREIS.

Néphrite aurique et amylose (*Bulletin Soc. Méd. Hôp.*, 31 déc. 1934, p. 1744).

Il s'agit d'un malade porteur d'un pyopneumothorax droit évoluant vers la symphyse et le fibrothorax qui reçoit 0 gr. 05 de crisalbine après un examen d'urines qui a montré l'absence d'albumine. C'était la première fois que le malade recevait de l'or et ses urines, examinées à plusieurs reprises au cours des années précédentes, n'ont jamais montré la présence d'albumine.

Le lendemain de l'injection le malade présente des œdèmes malléolaires.

Dans les dix jours suivants on voit se constituer une véritable néphrite aiguë avec œdèmes, albuminurie oscillant entre 6-12 grammes par litre, cylindrurie. La diurèse, très basse dans les premiers jours, s'est relevée après une injection de neptal, pour osciller ensuite autour de 1 litre. En même temps le malade présentait une forte diarrhée. Progressivement on a vu s'installer la torpeur, la céphalée, l'anorexie, la diarrhée sanglante, et le malade est mort un mois après l'injection de 0 gr. 05 de crisalbine. L'autopsie a montré, outre des lésions tuberculeuses des deux poumons l'existence de lésions d'amylose très nette au niveau des reins, du foie, de la rate.

Les auteurs se demandent à propos de ce malade :

— Si l'amylose existait avant l'injection de crissaline ou a été déterminée par celle-ci ?

— Si, outre l'amylose, il y a eu une véritable néphrite aiguë.

Remarquons à propos de cette observation :

1. Que les manifestations rénales — néphrite ou amylose — sont survenues pour une très faible dose de crissaline (0 gr. 05) chez un malade n'ayant aucun passé rénal.

2. Que d'après les auteurs mêmes, elle doit rentrer dans le cadre des « néphrites d'intolérance » à forme mortelle, pourrait-on ajouter.

OBSERVATION 3

Obs. de Jean OLMER et P. SARRADOU.

Néphrite azotémique mortelle après injection de 5 centigrammes d'un sel d'or intramusculaire (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 31 déc. 1934, p. 1753).

Malade qui entre à l'hôpital pour une corticopleurite de la base droite avec état général très grave. On met le malade à un traitement aurique et « pour tâter sa susceptibilité » on commence par une injection intramusculaire de 0 gr. 05 de myochrysine. Notons que le malade ne présentait pas d'albuminurie mais avait une urée sanguine à 0 gr. 70.

Le lendemain de l'injection : albuminurie à 9 grammes par litre, dans les jours suivants, élévation rapide de l'urée sanguine et le malade meurt en coma urémique huit jours après l'injection de myochrysine.

A propos de cette observation les auteurs portent le diagnostic d'« intolérance aurique » et insistent sur

l'importance du dosage d'urée systématique avant de commencer un traitement aurique, la recherche de l'albuminurie étant une épreuve insuffisante

OBSERVATION 4

Urémie nerveuse chez un tuberculeux traité par les sels d'or.

TRUC et ARNAL (*Arch. Sc. Méd. et Biol.*, de Montpellier, 1932, p. 510).

Malade atteint de tuberculose pulmonaire traité par les sels d'or. A la fin d'une série le malade présente une angine, avec des douleurs lombaires et 0 gr. 90 d'albumine dans les urines. Le rein droit était douloureux à la palpation, l'azotémie était à 1 gramme et la constante à 1,400.

Le malade présentait en outre une forte céphalée et des crises convulsives qui se sont répétées cinq fois dans l'espace d'un jour. L'azotémie a atteint le chiffre maximum de 1 gr. 25.

Une saignée de 600 grammes fut pratiquée suivie de grosse amélioration, puis une guérison complète survint au bout de quelques jours.

Les auteurs concluent à la fragilisation des reins par les sels d'or et pensent qu'à l'occasion d'une simple angine, le malade fit une néphrite aiguë grave.

Etude critique.

Vu l'absence de renseignements précis quant à la quantité de sel d'or reçue par ce malade, il nous semble impossible de préciser la nature pathogénique de sa néphropathie.

OBSERVATION 5

Une forme d'amylose rapide après la chrysothérapie, par
CORDIER, CROIZAT et GRIFFON.

Lyon Médical, 1929, p. 627.

Malade âgé de 24 ans, qui présente une bacillose pulmonaire fibrocaséuse, bilatérale, apyrétique, bacillifère. Un traitement par les sels d'or en injections intra-veineuses est très bien supporté, la dose totale étant de 3 gr. 50. Il n'y a jamais eu d'incident urinaire.

Deux mois plus tard, la chrysothérapie est reprise après examen préalable des urines qui a montré l'absence d'albumine. Après la dernière injection de crisalbine, de cette 2^e série, brusquement, apparition d'albuminurie. Quelques jours plus tard constitution d'anasarque et bientôt on voit se constituer une néphrite aiguë amyloïde.

Le malade meurt quelques mois plus tard et l'autopsie montre, outre une bacillose pulmonaire bilatérale, très avancée, des lésions d'amylose très nette au niveau du foie et de la rate.

Etude critique.

1. Il s'agit d'un malade qui a très bien supporté une 1^{re} série de sel d'or, avec une dose totale de 3 gr. 50. Donc il n'était pas intolérant à l'or et n'a pas fait de néphrite toxique.

2. A la fin de sa 2^e série sont apparus les accidents qui ont eu une évolution fatale.

3. On ne peut admettre qu'il s'agit de néphrite toxique car elle aurait tué dans un laps de temps beaucoup plus rapide.

4. Il s'agit vraisemblablement d'un malade qui s'est progressivement sensibilisé à l'or et a fait à la

fin de la 2^e série une néphrite à forme d'amylose mortelle.

De ces cinq observations publiées toutes récemment se dégagent plusieurs constatations.

1^o Les accidents rénaux de la chrysothérapie peuvent revêtir tous les types cliniques : néphrite albuminurique (obs. 1), néphrite associée à une amylose (obs. 2 et 5), néphrite azotémique (obs. 3), urémie nerveuse (obs. 4). On trouve également des observations de néphrite œdémateuse ainsi que d'albuminurie simple. Donc premier point :

L'allure clinique n'a rien de caractéristique.

2^o Tous ces accidents sont survenus pour des petites doses de sels d'or, chez des malades ayant les reins indemnes et ayant parfois très bien supporté des séries antérieures. Deuxième point : il ne s'agit certainement pas d'accidents toxiques.

3^o Souvent les néphrites auriques ont coïncidé avec d'autres manifestations d'intolérance et semblent bien traduire une sensibilité rénale particulière à l'or.

4^o Enfin leur évolution a été le plus souvent grave, c'est en effet le propre des néphrites d'intolérance : si souvent elles guérissent, elles peuvent, dans bon nombre de cas, soit laisser derrière elles une véritable néphrite subaiguë, soit amener la mort.

5^o Enfin nous croyons utile de rappeler que la néphrite d'intolérance commande d'arrêter immédiatement le traitement et constitue une contre-indication ultérieure formelle à l'emploi du même médicament.

VIII

L'ALBUMINURIE SIMPLE AU COURS DE LA CHRYSOTHÉRAPIE

C'est l'accident rénal de beaucoup le plus fréquent au cours du traitement par l'or. Survenant sans aucun autre symptôme rénal, cette albuminurie n'est le plus souvent décelée que par l'examen systématique des urines chez tout malade traité par les sels d'or. Il s'agit de petite albuminurie, qui apparaît dès les premières piqûres et qui disparaît en quelques jours.

JAUNEAU en signale deux cas dans sa thèse :

Obs. 1. Malade atteinte de lupus érythémateux de la face, traité par la sanocrysine. Au bout de 3 injections (0,10-0,15-0,25) la malade présente de la céphalée, du prurit et une albuminurie légère. Malgré cela le traitement n'est pas interrompu et on continue les injections hebdomadaires en diminuant les doses, des examens d'urines répétés montrent la persistance de l'albuminurie. Finalement on est obligé d'arrêter le traitement.

Obs. 2. Malade présentant un lupus érythémateux de la face soigné par la sanocrysine. Elle supporte bien les injections de 0,10-0,25-0,50-0,75, et 4 injections de 1 gramme. Quatre jours après la dernière injection elle présente une éruption prurigineuse généralisée à type d'eczéma. En même temps : fièvre, albuminurie légère.

La guérison survint seulement au bout de 6 semaines.

FOURCADE signale également un cas où l'albuminurie consécutive à un traitement par l'allochrysine est restée définitive et a constitué une contre-indication à la poursuite ultérieure du traitement par les sels d'or :

Obs. 1. Malade porteuse d'une tuberculose pulmonaire bilatérale peu évolutive avec bon état général et apyrétique. La malade supporte très bien une série de piqûres d'allochrysine à doses croissantes atteignant un total de 3 grammes sans aucun incident.

Après un repos de quelques mois une nouvelle série est commencée avec la même posologie en commençant par 0 gr. 05. Les premières injections furent bien tolérées, mais lorsque la malade avait reçu 2 gr. 5 l'examen des urines montra la présence d'une quantité importante d'albumine. Cette albuminurie disparut complètement au bout de quelques jours.

On recommença le traitement en diminuant les doses de la solution injectée, mais l'albuminurie se

reproduisit. Pour mettre au repos le rein la malade fut soumise à un régime hypoazoté, mais l'albuminurie persista. Le test à la P. S. P. était de 15 %.

Enfin MOLLARD, se basant sur une très importante statistique de malades traités par les sels d'or, rapporte :

1. Cinq cas d'albuminurie légère ayant complètement disparu par la suite et permettant la poursuite ultérieure du traitement. Cette albuminurie n'a jamais récidivé. Pour cet auteur ce serait une albuminurie déclenchée surtout par des écarts de régime.

2. Neuf cas d'albuminurie passagère survenant vers la 3^e-4^e injection et qui a duré une quinzaine de jours.

3. Cinq cas d'albuminurie persistante et ne cédant pas au régime.

*
* *

En présence de ces faits plusieurs problèmes viennent à l'esprit :

— Quel est le mécanisme de cette albuminurie ?

— Constitue-t-elle une contre-indication ultérieure à la poursuite du traitement ?

1. Il est très difficile de répondre à la 1^{re} question. Albuminurie simple, sans néphrite. Quelle est sa signification ? Tout ce qu'on peut constater c'est qu'elle est assez souvent accompagnée d'autres petits troubles tels que céphalée, prurit, fièvre légère, qu'elle indique peut-être une fragilité rénale spéciale, de l'ordre de l'intolérance rénale.

2. Quelle est la conduite à tenir ? Il semble que dans la majorité des cas, après disparition de l'albuminurie un traitement prudent, à petites doses, a pu être mené à bonne fin. Il n'y a évidemment aucun critère absolu et on ne saurait trop insister sur la nécessité d'explorer soigneusement la fonction rénale, de pratiquer des examens systématiques de l'albumine ainsi que les différentes épreuves : dosage d'urée constante d'Ambard. P. S. P.

CONCLUSIONS

1° Les accidents rénaux de la chrysothérapie peuvent se présenter soit sous forme d'une albuminurie simple, soit sous forme de véritable néphrite aiguë.

2° L'albuminurie simple est extrêmement fréquente au cours de la médication aurique. Bien que accident d'alarme, indiquant déjà une sensibilité rénale particulière, elle ne doit pas constituer une contre-indication formelle à la poursuite du traitement.

3° La grande néphrite aiguë est relativement rare. Au point de vue clinique elle n'a aucun caractère particulier et semble pouvoir se superposer aux néphrites médicamenteuses de la chimiothérapie anti-syphilitique, avec toutefois la réserve, qu'elle se développe sur un terrain déjà taré avec des reins souvent malades.

4° La pathogénie de cette néphrite aurique a été diversement interprétée : l'intoxication semble expliquer un très petit nombre de cas ; la nature biotro-
pique pourrait en expliquer un certain nombre ;

l'intolérance médicamenteuse semble expliquer la plupart.

5^o Quelle qu'en soit la pathogénie la grande néphrite aiguë aurique, même si elle guérit complètement, constitue une contre-indication absolue à la poursuite ultérieure du traitement aurique.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*
L. TANON.

VU et PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur :
L'Inspecteur d'Académie,
A. GODART.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX FERNET. — Les accidents de la médication par l'or. *Science médicale pratique*, 1-15 avril 1934.
- ARMAND DELLILE. — Intoxication aurique grave. *Revue Française de Pédiatrie*, 1933, n° 1, t. IX.
- BOURGEOIS (P.), COURTOIS (Jean), M^{me} PORCHER, GIRAUD (J. Ch.) — Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la chrysothérapie. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 17 juillet 1933.
- BOURGEOIS (P.), CHIEL (H.), LEVERNIEUX (J.). — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire confirmée de l'adulte. *Presse médicale*, 1935, p. 548.
- BERNARD (Et.) et ROSSIER. — Néphrite par les sels d'or. *Paris Médical*, 1934, p. 28.
- COSTE, GAUTHIER-VILLARS et KREIS. — Néphrite aurique et amylose. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 31 déc. 1934, p. 1744.
- FOURCADE. — *Thèse*, Montpellier, 1931.
- JAUNEAU. — Accidents de la médication aurique. *Thèse*, Paris, 1931.
- MOLLARD. — *Thèse*, Lyon 1929.
- Accidents de la chrysothérapie. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, 1933, p. 854.
- OLMER (J.) et SARRADOU. — Néphrite azotémique mortelle après injection de 5 centigrammes d'un sel d'or intra-musculaire. *Soc. Med. Hôp.*, 1934, p. 1753.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT. — Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or. *Presse médicale*, 1933, p. 1827.
- GOUGEROT, COHEN, UHRY. — Anaphylaxie à l'or. *Bull. Soc. Franç. Dermatologie*, avril 1929, p. 366.

- LYON (Gaston). — « Aurothérapie ». *Le Jeune Médecin*.
- SALLES et BRAILLON. — *Revue de la tuberculose*, t. I, 1933, p. 296.
- SIDI. — Contributions à l'étude des accidents de la chimiothérapie. *Thèse*, Paris, 1932.
- SÉRARY et LENÈGRE. — Fonctionnement rénal chez les syphilitiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 20 nov. 1933.
- TRUC et ARNAL. — Urémie nerveuse chez un tuberculeux traité par les sels d'or. *Arch. de la Soc. Méd. et Biol.*, de Montpellier, 1932, p. 510.
- TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie.
- TZANCK, M^{lle} JAMMET et NEGREANU. — Les néphrites de la syphilis secondaire. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 2 juillet 1934.
- TZANCK et NEGREANU. — Formes évolutives propres aux intolérances rénales. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17-décembre 1934.
- WEILL, HALLÉ et MECKLENBOURG. — Quelques observations d'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire de l'enfant. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1934, p. 575.

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE
SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 30-4-1935
